

# Влияние лечения тяжелой хронической обструктивной болезни легких тиотропия бромидом на коморбидные соматогенные тревожно-депрессивные расстройства\*

*Федосенко С.В., Кириллова Н.А.*

## Dynamics of somatogenic comorbid anxiety-depressive disorders expression under the tiotropium bromide treatment influence

*Fedosenko S.V., Kirillova N.A.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Федосенко С.В., Кириллова Н.А.

С целью оценить динамику тревоги и депрессии у больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких на фоне лечения тиотропия бромидом по опроснику HADS обследовано 30 больных, не получавших поддерживающей терапии, и 27 пациентов, применявших комбинацию флутиказона и сальметерола. Через 3 мес лечения тиотропия бромидом в обеих группах уровень тревоги и депрессии уменьшился.

**Ключевые слова:** тиотропия бромид, ХОБЛ, тревога, депрессия.

The aim of comparative research was the estimation of alarm and depression dynamics at patients with stable chronic obstructive pulmonary disease under influence of tiotropium treatment on HADS questionnaire. Are surveyed 30 patients who were not receiving supporting therapy and 27 patients, using a fluticasone/salmeterol combination. After 3 months of tiotropium treatment the level of alarm and depression decreased in both groups.

**Key words:** tiotropium bromide, COPD, alarm, depression.

УДК 616.23/24-002.2-08:615.23-02:616.891.6:616.895.4

### Введение

Как и другие хронические соматические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) нередко оказывается коморбидной с тревожно-депрессивными состояниями [9]. Одним из возможных вариантов этих коморбидных взаимоотношений является развитие соматогенных психических расстройств у больных манифестными стадиями ХОБЛ с выраженными признаками дыхательной недостаточности, гипоксемией и гиперкапнией [8—10]. Масштабный анализ качества жизни пациентов демонстрирует, что лица с ХОБЛ имеют серьезные сочетанные проблемы, затрагивающие сразу несколько областей жизни — общественную, бытовую и личную [6]. Наиболее тяжело пациенты с ХОБЛ переживают утрату трудоспособности, что сопровождается чувством беспомощности, ненужности обществу и близким.

Болезнь

вызывает

\* Работа выполнена под руководством д-ра мед. наук, профессора Г.Э.

ощущение стыда, отчаяния и страха перед будущим, приводит к развитию депрессии и тревоги [2]. Распространенность депрессии среди пациентов с ХОБЛ составляет от 12 до 50%, что значительно выше, чем в общей популяции (не более 5%). У больных ХОБЛ чаще наблюдается тревожный синдром (20—50%, по разным источникам) в сравнении с населением в целом (не более 15%) [1, 4, 5]. При этом тяжесть депрессивного и тревожного синдромов напрямую связана со снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни [3]. Определению качества жизни пациентов с ХОБЛ и объективизации их ментального статуса уделяется все больше внимания. Это определяется тем, что долгосрочные надежды, которые возлагаются на поддерживающую терапию таких больных, связаны прежде всего с социальной и функциональной их реабилитацией [7]. Следовательно, различные инструменты исследования подобных пока-

зателей являются

результативными и для оценки эффективности проводимой базисной терапии [11]. Тиотропия бромид (ТБ) признан средством выбора для лечения хронической обструктивной болезни легких. ТБ воздействует на основные патофизиологические вентиляционные механизмы: обладает длительным бронхорасширяющим действием, уменьшает гиперинфляцию.

Цель исследования — оценка влияния тиотропия бромида на выраженность тревожно-депрессивных расстройств и анализ связи коморбидных психических нарушений с манифестными проявлениями ХОБЛ тяжелой степени.

### Материал и методы

Проведено стратифицированное открытое контролируемое проспективное сравнительное исследование с курсом терапии тиотропия бромидом длительностью 3 мес в параллельных группах. Методом случайной выборки в исследование были включены 57 пациентов (8 женщин и 49 мужчин) со стабильной ХОБЛ III—IV стадий. Из них 30 больных ХОБЛ III—IV стадий, ранее не получавших поддерживающей терапии, и 27 пациентов с III—IV стадиями ХОБЛ, применявших ранее фиксированную комбинацию флутиказона пропионат и сальметерола (ФП/С) на протяжении не менее 6 мес. Пациентам обеих групп назначался тиотропия бромид на 3 мес в стандартной суточной дозе 18 мкг ингаляционно 1 раз в сутки без кор-

рекции сопутствующей базисной терапии ХОБЛ. Пациентам, получавшим ранее ФП/С, была назначена комбинированная терапия: ФП/С в сочетании с ТБ.

ХОБЛ диагностировали в соответствии с критериями GOLD (2006, 2009). Клинические симптомы оценивались по шкале, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2003). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выполняли согласно рекомендациям Американского торакального общества с использованием спирографа Jaeger MasterScore (Германия). Тест с 6-минутной ходьбой проводился по стандартному протоколу. Уровень тревожно-депрессивных расстройств оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, США). Для сравнения групп показателей использовались непараметрические методы. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение;  $m$  — ошибка среднего. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследуемых группах больных после терапии ТБ была получена значимая положительная динамика респираторных проявлений ХОБЛ, включая снижение суточной потребности в дозированных быстродействующих бронхорасширяющих препаратах (табл. 1).

Таблица 1

Влияние 3-месячного курса лечения тиотропия бромидом на клинические показатели больных ХОБЛ III—IV стадий стабильного течения ( $M \pm m$ )

Показатель	Монотерапия тиотропия бромидом		Лечение тиотропия бромидом в сочетании с ФП/С	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Кашель, балл	2,40 ± 0,11	1,14 ± 0,14	2,07 ± 0,12	1,35 ± 0,13
	$p = 0,00004$		$p = 0,0003$	
Мокрота, балл	1,20 ± 0,12	0,86 ± 0,10	1,37 ± 0,11	0,88 ± 0,08
	$p = 0,018$		$p = 0,0033$	
Одышка, балл	2,40 ± 0,09	1,36 ± 0,12	2,37 ± 0,15	1,60 ± 0,15
	$p = 0,00001$		$p = 0,0003$	
Ночное удушье, балл	2,00 ± 0,19	0,93 ± 0,20	2,15 ± 0,19	1,27 ± 0,2
	$p = 0,001$		$p = 0,0004$	
Хрипы при выслушивании, балл	2,33 ± 0,09	1,00 ± 0,10	2,11 ± 0,14	1,23 ± 0,15
	$p = 0,00001$		$p = 0,0001$	
Клинический индекс, балл	2,07 ± 0,07	1,07 ± 0,08	2,01 ± 0,08	1,27 ± 0,1
	$p = 0,00001$		$p = 0,0001$	

Потребность в КДБА, доза в сутки	9,07 ± 0,87 <i>p</i> = 0,00001	3,64 ± 0,69	9,74 ± 1,03 <i>p</i> = 0,00003	4,60 ± 0,83
----------------------------------	-----------------------------------	-------------	-----------------------------------	-------------

На фоне терапии ТБ через 3 мес произошло улучшение ФВД, выразившееся в увеличении значений пре- и постбронходилатационных показателей вентиляции легких. Результатом терапии ТБ было также увеличение толерантности к физической нагрузке: возросла дистанция пройденного пути в тесте с 6-минутной ходьбой (табл. 2). Необходимо отметить, что положительное фармакотерапевтическое действие ТБ на течение ХОБЛ в одинаковой степени проявилось как при монотерапии, так и в комбинации с ФП/С. Подтверждением этому является отсутствие

различий в клинико-функциональных показателях между этими группами после 3-месячной терапии при одинаковом исходном значении (табл. 1—3).

Уровень тревоги у пациентов с III—IV стадиями ХОБЛ до лечения ТБ расценивался как субклинически выраженная тревога и был одинаков в обеих группах (табл. 4). После терапии ТБ выраженность тревоги у пациентов обеих групп уменьшилась и достигла нормального уровня. Достигнутые показатели уровня тревоги между группами пациентов статистически значимо не отличались (*p* > 0,05).

Таблица 2

Показатели теста с 6-минутной ходьбой у больных ХОБЛ III—IV стадий до и после 3-месячного лечения тиотропия бромидом (*M* ± *m*)

Показатель	Монотерапия тиотропия бромидом		Лечение тиотропия бромидом в сочетании с ФП/С	
	Исходные показатели	Через 3 мес	Исходные показатели	Через 3 мес
Пройденный путь, м	326 ± 16 <i>p</i> = 0,00001	391 ± 15	329 ± 19 <i>p</i> = 0,00001	389 ± 2
% к должному	55 ± 2 <i>p</i> = 0,00001	67 ± 2	60 ± 3 <i>p</i> = 0,00001	71 ± 3

Таблица 3

Влияние на показатели функции внешнего дыхания 3-месячного лечения тиотропия бромидом больных ХОБЛ III—IV стадий (*M* ± *m*)

Показатель	Монотерапия тиотропия бромидом		Лечение тиотропия бромидом в сочетании с ФП/С	
	Исходные показатели	Через 3 мес	Исходные показатели	Через 3 мес
Пребронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	0,94 ± 0,06 <i>p</i> = 0,0001	0,98 ± 0,07	0,98 ± 0,07 <i>p</i> = 0,001	1,10 ± 0,08
Пребронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , % к должным значениям	29,40 ± 1,51 <i>p</i> = 0,0001	35,49 ± 2,80	35,49 ± 2,80 <i>p</i> = 0,018	38,35 ± 2,97
Пребронходилатационный ФЖЕЛ, % к должным значениям	56,22 ± 2,80 <i>p</i> = 0,00004	59,57 ± 3,00	59,57 ± 3,00 <i>p</i> > 0,05	61,96 ± 2,65
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,13 ± 0,07 <i>p</i> = 0,0001	1,14 ± 0,08	1,14 ± 0,08 <i>p</i> = 0,005	1,33 ± 0,10
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , % к должным значениям	35,14 ± 1,39 <i>p</i> = 0,00004	40,44 ± 2,82	40,44 ± 2,82 <i>p</i> = 0,004	45,70 ± 3,30
Постбронходилатационный ФЖЕЛ, % к должным значениям	68,34 ± 2,73 <i>p</i> = 0,04	68,64 ± 3,00	68,64 ± 3,00 <i>p</i> > 0,05	70,25 ± 3,80
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	44,05 ± 1,49 <i>p</i> > 0,05	46,18 ± 2,44	46,18 ± 2,44 <i>p</i> > 0,05	52,82 ± 2,89

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 4

Показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) у больных ХОБЛ III—IV стадий до и после терапии тиотропия бромидом в течение 3 мес (*M* ± *m*)

Показатель	Монотерапия тиотропия бромидом		Лечение тиотропия бромидом в сочетании с ФП/С	
	Исходные показатели	Через 3 мес	Исходные показатели	Через 3 мес
Уровень тревоги, балл	10,53 ± 0,80	6,93 ± 0,69	9,41 ± 0,70	6,81 ± 0,61

	$p = 0,004$		$p = 0,002$	
Уровень депрессии, балл	$11,13 \pm 0,85$	$8,40 \pm 0,50$	$9,37 \pm 0,72$	$6,85 \pm 0,70$
	$p = 0,004$		$p = 0,02$	

Исходная выраженность депрессии у пациентов с ХОБЛ до терапии ТБ в группе с монотерапией соответствовала клинически выраженной депрессии, у больных, получавших комбинацию ТБ с ФП/С, — субклинически выраженной депрессии. После курса лечения тиотропия бромидом средние показатели депрессии в группе с монотерапией достигли субклинически выраженной депрессии. У больных, получавших комбинацию ТБ с ФП/С, данные по шкале HADS после лечения соответствовали нормальному уровню депрессии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что синдромальное оформление коморбидных тревожно-депрессивных расстройств в определенной степени зависит от особенностей клинических проявлений ХОБЛ. Подтверждением этому являются два обстоятельства. Первое: положительной динамике клинических признаков соответствовало снижение проявлений тревожно-депрессивных расстройств, достигающих во многих случаях нормального уровня. Второе: анализ соотношений (методом парных корреляций по Спирмену) клинических проявлений ХОБЛ и уровня тревожно-депрессивных расстройств продемонстрировал наличие между ними связи с высокой статистической значимостью (табл. 5, 6). Так, уровень тревоги как до, так и после лечения прямо коррелировал с выраженностью одышки, частотой эпизодов хрипов, интенсивностью кашля, продукцией мокроты, частотой приступов ночного диспноэ, а также с клиническим индексом респираторных симптомов в целом.

Таблица 5

Соотношение клинических симптомов с уровнем тревоги у пациентов с ХОБЛ III—IV стадий (корреляции по Спирмену)

Респираторный симптом	$r$	$p$
Одышка после лечения	0,37	0,002
Хрипы до лечения	0,31	0,01
Кашель после лечения	0,46	0,0001
Количество мокроты после лечения	0,31	0,01
Клинический индекс до лечения	0,35	0,005
Клинический индекс после лечения	0,43	0,0004
ОФВ <sub>1</sub> , % к должным значениям до	-0,32	0,005

лечения		
ОФВ <sub>1</sub> , % к должным значениям после лечения	-0,31	0,007
6-минутный тест (пройденная дистанция после лечения)	-0,32	0,006

Степень депрессии как до, так и после лечения прямо коррелировала с выраженностью одышки, количеством сухих хрипов, интенсивностью кашля, клиническим индексом респираторных симптомов. Уровень тревожно-депрессивных расстройств находился в обратной зависимости от выраженности нарушений вентилиации легких. Таким образом, степень тревоги и депрессии у больных ХОБЛ связана с клинической характеристикой болезни. Применение ТБ, уменьшая клинические проявления заболевания, приводит к снижению выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ХОБЛ.

Таблица 6

Соотношение клинических симптомов с уровнем депрессии у пациентов с ХОБЛ III—IV стадий (корреляции по Спирмену)

Респираторный симптом	$r$	$p^*$
Одышка до лечения	0,47	0,0001
Одышка после лечения	0,56	0,000002
Хрипы до лечения	0,35	0,004
Клинический индекс до лечения	0,32	0,01
Клинический индекс после лечения	0,41	0,001
6-минутный тест (пройденная дистанция после лечения)	-0,57	0,0001
Частота дыхания после лечения	0,45	0,00005
ОФВ <sub>1</sub> после лечения, % к должным значениям	-0,34	0,003

## Выводы

1. Коморбидные соматогенные непсихотического уровня тревожно-депрессивные состояния у пациентов ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS соответствуют клинически, субклинически выраженной депрессии и субклинически выраженной тревоге.

2. Синдромальное оформление коморбидных тревожно-депрессивных расстройств зависит от выраженности клинических проявлений ХОБЛ.

3. Лечение тиотропия бромидом больных ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени в течение 3 мес существенно уменьшает клинические проявления болезни и выраженность тревожно-депрессивных расстройств.

4. Положительная динамика клинических проявлений ХОБЛ тяжелых степеней и соматогенных тревожно-депрессивных расстройств в одинаковой степени наблюдается при лечении тиотропия бромидом как у пациентов, не получавших поддерживающей терапии, так и у больных ХОБЛ, которым ТБ назначался в дополнение к ранее начатой терапии комбинацией флутиказона пропионата и сальметерола.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы в рамках мероприятия 1.1 по направлению «Проведение научных исследований научно-образовательных центров в области биомедицинских и ветеринарных технологий жизнеобеспечения и защиты человека и животных» (ГК № 02.740.11.0083).*

#### Литература

1. Bratås O., Espnes G.A., Rannestad T. et al. Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients-especially in patients with mild or moderate disease // *Chron. Respir. Dis.* 2010. V. 7 (4). P. 229—237.
2. Buss A.S., Correa da Silva L.M. Comparative study of two quality of life questionnaires in patients with COPD // *J. Bras. Pneumol.* 2009. V. 35, № 4.
3. Cleland J.A., Lee A.J., Hall S. Associations of depression

- and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients // *Fam. Pract.* 2007. V. 24, № 3. P. 217—223.
4. Hanania N.A., Müllerova H., Locantore N.W. et al. Determinants of Depression in the ECLIPSE COPD Cohort // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 1.
  5. Hayashi Y., Senjyu H., Iguchi A. et al. Prevalence of depressive symptoms in Japanese male patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. V. 65 (1). P. 82—88.
  6. Hem K.G., Eide A.H. Living conditions for people with COPD // *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009. V. 13, № 15. P. 1465—1468.
  7. Ige O.M., Olarewaju R.K., Lasebikan V.O. et al. Outpatient pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Indian J. Chest. Dis. Allied Sci.* 2010. V. 52 (4). P. 197—201.
  8. Laurin C., Moulecc G., Bacon S.L. et al. The impact of psychological distress on exacerbation rates in COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011. V. 5 (1). P. 3—18.
  9. Miguel Díez J., García T.G., Maestu L.P. Comorbidities in COPD // *Arch. Bronconeumol.* 2010. 46S11. P. 20—25.
  10. Reinke L.F., Statore C.G., Udriș E.M. et al. The association of depression and preferences for life-sustaining treatments in veterans with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Pain Symptom Manage.* 2011. V. 41 (2). P. 402—411.
  11. Voogd J.N., Sanderma R., Postema K. et al. Relationship between anxiety and dyspnea on exertion in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Anxiety Stress Coping.* 2010. V. 9. P. 1—11.

Поступила в редакцию 18.12.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

#### Сведения об авторах

**С.В. Федосенко** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

**Н.А. Кириллова** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Федосенко Сергей Вячеславович**, тел.: 8-923-415-0005, 8 (382-2) 56-06-38; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

**Кириллова Наталья Александровна**, тел. 8-913-888-0637; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com